



## 最新の癌化学療法：分子標的治療法

著者	金丸 龍之介
雑誌名	東北医学雑誌
巻	115
号	1
ページ	13-14
発行年	2003-08-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/51301">http://hdl.handle.net/10097/51301</a>

—— 最終講義 ——

## 最新の癌化学療法

### —— 分子標的治療法 ——

#### Recent Advance in Cancer Chemotherapy

#### —— Molecular Target Therapy ——

金 丸 龍 之 介

東北大学加齢医学研究所 腫瘍制御研究部門 癌化学療法研究分野

癌細胞が特異的に発現する分子を狙って標的とする治療法を分子標的療法というが、これまでの癌化学療法と異なり、より特異性の高い薬剤として、ここ数年の間に飛躍的な躍進を遂げて居り、療腫によっては本当の意味の“cure”が期待できるものも現れている。

癌の標的療法は従来の癌化学療法に比して、聖域とされていた固形腫瘍に於いてさえ、生存期間の延長を望めるようになった。

そのうえ、補助化学療法などを必要としないため、患者のQOLの向上にも役立つ治療法と考えられ、向後この分野は益々発展して行くものと思われる。

表は、現在までに発売になっている分子標的治療薬をまとめて列記したものであるが、いずれもこれまでの癌化学療法に見られなかつた作用機作を示すもので、直接腫瘍のみを狙ったものである。まず、癌遺伝子を標的としたハーセプチンについて概説する。HER2遺伝子は別名c-erbB2遺伝子とも呼ばれ185KDの細胞表面蛋白の合成を司る癌原遺伝子で、その産物はチロシンキナーゼの活性を持っている。このHER2遺伝子は上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)をコードする遺伝子と相同性が強く Human Eidermal Growth Factor Receptor-2 から由来している。

HER2の過剰発現は種々の癌腫で認められるが、特に乳がん、卵巣がん、胃がん、非小細胞癌、膀胱癌、食道癌で、40%以上の高い割合で発現している。この過剰発現しているHER2受容体をターゲットに遺伝子工学的に作製されたモノクローナル抗体がハーセプチンである。

HER過剰発現が確認された転移性乳癌に対してハーセプチンとアンスラサイクリンまたはパクリタキセル併用の第3相試験が行われた。抗腫瘍効果、病勢進行までの期間及び生存期間のいずれも化学療法単独よりもハーセプチン化学療法併用の方が有為に有効で

あった。

現在では、1998年9月にHER2過剰発現の転移性乳癌の治療薬として米国、スイス、EUの他、41ヶ国で承認、日本に於いても2001年4月にHER2過剰発現している転移性乳癌の治療薬として承認された。

シグナルトランスダクションの阻害剤でグリベック(Gleevec)はコンピュータでデザインされた薬で、これまで有効な治療薬としてはINFの他、骨髓移入しなかつた慢性骨髓性白血病(CML)に極めて有効であることがわかってきた。CMLは慢性に悪性血液細胞のクローンが増殖した病態を云う。1960年にこの患者の骨髓細胞の9番と22番染色体の相互転座によって生ずる染色体Ph-chromosomeが報告されている。このPh-chromosomeのもつbcr-ablチロシンキナーゼが正常骨髓細胞を悪性転換しCMLの発症となる。このbcr-ablチロシンキナーゼが分子標的としてノバルティス社の研究陣に提示されたのである。CMLは全成人白血病の15~20%を占め、好発年齢は50歳以上と比較的高年齢男子に多く見られる。20歳以下では、10%以下と小児に発症する率は一般的に低い。約50%以上の患者は初診時には自覚的に無症状であることが多い。

CMLは薬剤耐性の出現、臨床像の悪化、臨床データの悪化等により、Chronic phase(慢性期) Accelerated phase(増悪期) Blast crisis(クリーゼ、急増悪期)の3層に分けられる。

慢性期でも骨芽球が末梢血にも出現し、末梢白血球数は、 $20 \times 10^9/L$ に上昇する。自覚症状は当初は軽微であるが病態の進行に伴い発熱、胃痛、血小板減少などがあらわれ、骨髓芽球が10~15%以上を占める。

急性増悪期(Blast crisis)には30%以上の骨髓芽球がみられ、自覚症状も重症となる。特に、貧血、感染、中枢神経障害、リンパ節腫大、出血に関するものなど

が主なものである。CML 患者のうち 50% は骨髄芽球, 25% はリンパ芽球細胞系, 残りの 25% は両者の混合型である。CML は急性期に進行した時には, これまで有効な治療法が無いため, 余後は不良で, 3~6 ヶ月である。

Ph 染色体は, Science に 1960 年発表されたが, この論文がヒト悪性腫瘍における染色体異常に関する最初のものである。

Ph 染色体はすべての骨髄芽球に見られ, CML への悪性転換は幹細胞のレベルで起こっていることを示している。

染色体 9 番長腕 34 上にある abl 遺伝子は, 非受容体型をコードしているが染色体 22 番長腕 11 上の bcr 遺伝子に転座して異常な bcr-abl 融合遺伝子を作る。これが融合 mRNA は転写されその産物が強いチロシンキナーゼ活性をもった異常な融合タンパクで CML を引き起こす。CML の治療に対する反応は血液学的と細胞学的反応とに分けられる。

血液学的有効性は, 末梢白血球数が正常化し, 未熟な白血球が見られないことが 1 ヶ月以上続き自覚症状の消失が必要。細胞学的有効性は, 骨髄検査により骨芽細胞の Ph<sup>+</sup> 細胞の消失を証明する。

CML はこれまで骨髄移植が唯一, 治癒を目指した治療法であったが, 55 歳以上は適応にならないこと, 適合する供血者の問題など制限があり, 病気が進行すると効果は望めない等の問題がある。Gleevec は簡単な経口投与で, これらの問題を解決出来た。

作用機作は勿論, bcr-abl チロシンキナーゼの特異的強力な阻害作用で abl キナーゼの ATP 結合部位に結合して基質タンパク質のチロシン残基のリン酸化を阻害する。リン酸化を抑えることで, Gleevec は CML への形質変換を阻害する。即ち Signal Transduction の阻害剤である。

臨床効果は, 慢性期では血液学的効果で 90% を越えており, インターフェロンに抵抗性になった患者でも 50% と高い奏効率を示す。

リツキサン (Rituxan) はヒト CD20 抗原に対するマウス-ヒトキメラ抗体である。作用機作は CDC (Complement Dependent Cytotoxicity) 及び ADCC (Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity) によるものである。

低悪性度リンパ腫で通常の化学療法との併用で優れた成績が報告されている。

EGFR 阻害剤であるイレッサ (Iressa) は細胞内の ATP 結合部位にてチロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害する小分子化合物で米国, 英国を中心に乳癌, 頭頸部癌, 肺癌, 前立腺癌で臨床試験が進行中である。わが国に於いては, 本剤の肺癌に対する第 1 相試験が行われ非小細胞肺癌に対し 26% という高い奏効率を認めたが, 現在重症な間質性肺炎が副作用として問題となっている。

以上, 現在市販されている 4 つの分子標的治療薬について概説したが, これから次々と分子標的を狙った抗癌剤があらわれて来るものと思われる。

国内市販の分子標的治療薬

一般名	分子形態	標的分子	適応症	商品名
Transtuzumab	ヒト化抗 HER2 受容体抗体	HER2/neu	HER2 過剰発現の転位性乳癌	Herceptin
Imanitinib mesilate	小分子化合物	Bcr-Abl	慢性骨髄性白血病	Gleevec
rituximab	ヒト化抗 CD20 受容体抗体	CD20	CD20 陽性の低悪性度または濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	Rituxan
gefitinib	小分子化合物	EGFR	手術不能又は再発非小細胞肺癌	Iressa